



## Potensi Kombinasi Terapi Sel Punca Mesenkimal dengan Obat Antifibrotik sebagai Tata Laksana Fibrosis Paru Pasca COVID-19

Kelvin Kohar\*, Hubert Andrew, Arden Gabrian

*Program Studi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Indonesia, Depok*

*\*Correspondence: kelvin.kohar.KK@gmail.com*

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** COVID-19 telah menginfeksi lebih dari 88 juta orang di seluruh dunia. Penelitian menemukan bahwa lebih dari sepertiga pasien yang sembuh menunjukkan abnormalitas paru terkait fibrosis paru pasca COVID-19 (FPPC). FPPC merupakan penyakit progresif yang menyebabkan penurunan fungsi paru dan pada akhirnya menyebabkan kematian. Selain itu, belum ada obat yang mampu menyembuhkan penyakit ini. Obat yang tersedia saat ini (nintedanib dan pirfenidone) hanya bersifat memperlambat FPPC dan tetap memiliki efek sampingnya tersendiri. **Tujuan:** Dalam tinjauan pustaka ini, penulis menganalisis potensi kombinasi sel punca mesenkimal (SPM) dan obat antifibrotik sebagai terapi FPPC serta sebagai referensi untuk penelitian ke depannya. **Metode:** Penulis mencari studi yang relevan dengan topik dari PubMed, Scopus, dan Wiley. **Pembahasan:** Dari tinjauan pustaka ini, penulis menemukan bahwa nintedanib dan pirfenidone telah menyelesaikan uji klinis fase III dengan hasil yang positif, tetapi juga ditemukan berbagai efek samping yang signifikan. Penulis juga menemukan studi praklinis SPM yang meneliti efikasinya. Selain itu, SPM telah melewati uji klinis fase I/IIa untuk menetapkan keamanannya. Kedua jenis studi tersebut menunjukkan hasil yang positif dengan efek samping minor. Studi praklinis juga menunjukkan bahwa kombinasi SPM dari sumsum tulang dan nintedanib memberikan hasil positif dalam menyembuhkan FPI. **Kesimpulan:** Sebagai kesimpulan, kombinasi terapi obat antifibrotik dengan SPM menunjukkan potensi yang besar. Namun, dari berbagai literatur yang penulis temukan, studi lanjutan di masa depan masih sangat diperlukan untuk mengevaluasi potensi yang menjanjikan ini. Jika terbukti berhasil, pemanfaatannya dapat memberikan hasil yang lebih baik pada pasien FPI sekaligus mengurangi mortalitasnya, terutama pada pasien pasca COVID-19 yang angkanya diprediksi terus meningkat.

**Kata Kunci:** fibrosis paru pasca-covid, COVID-19, nintedanib, pirfenidone, sel punca mesenkimal

### ABSTRACT

**Background:** COVID-19 has infected more than 88 million people worldwide. Researchers found that over one-third of patients who survived showed lung abnormalities related to pulmonary fibrosis post COVID-19. PF is a progressive disease responsible for reducing pulmonary function which ultimately causes death. Moreover, there is no definitive cure for the disease. Available antifibrotic drugs (nintedanib and pirfenidone) only slow down PF progression while having adverse effects of its own. **Objectives:** In this review, we analyzed the potential of mesenchymal stem cells (MSCs) and antifibrotic drugs combination as therapy for PF and as reference for future research. **Methods:** We ran through PubMed, Scopus, and Wiley, searching for studies related to the topic. **Discussions:** From the literature review, we found that nintedanib and pirfenidone had finished phase III clinical trials with positive outcomes, but some significant adverse effects were discovered. We also found some preclinical MSCs studies conducted to show its efficacy. In addition, there were some phase I/IIa MSCs clinical trials that had established its safety. Outcomes of both types of MSCs studies were positive with minor adverse effects. Another preclinical research showed tremendously positive

*results while combining bone marrow-derived-MSCs and nintedanib to cure PF. Conclusions: To conclude, these results show high potential in combining antifibrotic drugs with MSCs therapy. However, due to the limitations we found, future studies are warranted to evaluate and investigate these promising results. If proven successful, its implementation would help achieve better outcomes in PF patients and reduce its mortality, especially considering the foreseen surge of IPF in COVID-19 survivors.)*

**Keywords:** *post-covid pulmonary fibrosis, COVID-19, nintedanib, pirfenidone, mesenchymal stem cell*

Received [14 Jan 2021] | Revised [25 Feb 2022] | Accepted [27 Feb 2022]

## PENDAHULUAN

Lebih dari 88 juta orang telah terinfeksi dan sekitar hampir dua juta orang telah meninggal akibat *coronavirus disease* 2019 (COVID-19) di seluruh dunia menurut data dari WHO per tanggal 10 Januari 2021.<sup>[1]</sup> Penelitian pada 138 pasien rawat inap akibat COVID-19 di Wuhan, menunjukkan bahwa 22 pasien menderita *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) yang dapat berakibat pada fibrosis paru pada pasien pasca pemulihan COVID-19.<sup>[2]</sup> Oleh karena itu, muncul kekhawatiran bahwa kerusakan atau penurunan fungsi paru jangka panjang, seperti penyakit fibrosis paru pasca COVID-19 (FPPC) dapat terjadi setelah pemulihan COVID-19.<sup>[3]</sup>

Fibrosis paru adalah penyakit progresif yang menyebabkan penurunan fungsi paru hingga menyebabkan kegagalan sistem respirasi dan akhirnya kematian.<sup>[4]</sup> Fibrosis paru akibat COVID-19 dapat bersifat idiopatik, tetapi juga dapat disebabkan oleh inflamasi kronik sebagai gejala sisa dari ARDS.<sup>[3]</sup> Data yang tersedia saat ini menunjukkan bahwa lebih dari sepertiga pasien yang telah pulih dari COVID-19 menunjukkan abnormalitas fibrotik.<sup>[5]</sup> Kejadian FPI saat ini juga sedang meningkat dan diperkirakan telah menyerang 3 juta orang di seluruh dunia.<sup>[4]</sup>

Hingga saat ini, satu-satunya pengobatan yang meningkatkan luaran FPI adalah transplantasi paru.<sup>[4]</sup> Namun, transplantasi paru sulit menjadi pilihan penanganan utama karena jumlah donor paru yang tidak sebanding dengan pasien fibrosis paru, baik pasca COVID-19

ataupun tidak. Oleh karena itu, sebagian besar pasien FPI ditangani dengan obat antifibrotik yang tersedia yaitu pirfenidone dan nintedanib. Akan tetapi, kedua obat tersebut memiliki banyak efek samping dan juga tidak bersifat kuratif, melainkan hanya memperlambat progres FPI.<sup>[6]</sup>

Atas dasar permasalahan yang ada, tinjauan pustaka ini dibuat dengan tujuan untuk mengkaji penggunaan terapi kombinasi obat antifibrotik dan sel punca mesenkim (MSCs) yang berpotensi menghentikan FPI sekaligus memulihkan fungsi paru.<sup>[7]</sup> Selain itu, karya ini diharapkan dapat menjadi referensi untuk penelitian di masa yang akan datang.

## METODE

Penulis menyusun tinjauan pustaka dari berbagai sumber yang kredibel dengan menggunakan pangkalan data PubMed, Scopus, dan Wiley dengan kata kunci “*Pulmonary Fibrosis*”, “*Pulmonary Fibrosis AND (COVID-19 OR Coronavirus Disease)*”, “*Pirfenidone AND Pulmonary Fibrosis*”, “*Nintedanib AND Pulmonary Fibrosis*”, “*Mesenchymal Stem Cell AND Pulmonary Fibrosis*”, dan “*Mesenchymal Stem Cell AND (Nintedanib OR Pirfenidone) AND Pulmonary Fibrosis*”. Selain itu, penulis menginklusi studi yang dirilis dalam rentang tahun 2011—2020; pedoman resmi tata laksana penyakit; situs pemerintah, institusional, atau organisasi; dan berbahasa Indonesia atau Inggris—serta mengeksklusi studi atau artikel yang tidak dapat diakses secara penuh atau melibatkan subjek yang memiliki penyakit

paru lainnya selain fibrosis paru dan COVID-19.

## PEMBAHASAN

### Fibrosis Paru Pasca COVID-19

Fibrosis paru (FP) merupakan bagian dari penyakit paru interstisial yang ditandai dengan rekonstruksi tidak sempurna dari epitel alveolus yang rusak, fibroblas yang persisten, serta penumpukan kolagen berlebih dan komponen matriks ekstraseluler lainnya.<sup>[8]</sup> FP dapat menyebabkan proliferasi berlebih matriks interstisial sehingga parenkim paru dan pembuluh darah kapiler tertekan dan rusak yang akhirnya dapat menimbulkan kegagalan pernapasan.<sup>[9]</sup>

Penyebab utama fibrosis paru secara umum adalah inflamasi kronik yang menyebabkan kerusakan epitel dan pembentukan fokus miofibroblas aktif.<sup>[9]</sup> Selain itu, etiologi FP juga dapat meliputi banyak faktor, yaitu usia, kebiasaan (merokok), infeksi virus, paparan obat, dan predisposisi genetik.<sup>[10,11]</sup> Infeksi virus, seperti pada COVID-19, dapat memicu fibrosis paru pasca COVID-19 (FPPC) atau memperparah fibrosis yang telah ada.<sup>[9]</sup>

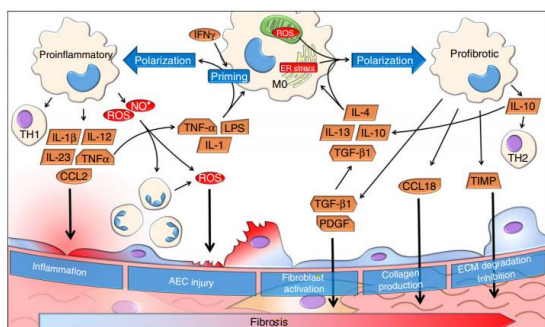
Salah satu patogenesis FPPC adalah stres oksidatif akibat spesi oksigen reaktif. Pemberian bantuan napas dengan FiO<sub>2</sub> (*fraction inspired O<sub>2</sub>*) tinggi dan dispnea pada pasien COVID-19 dapat menyebabkan penumpukan spesi oksigen reaktif. Stres oksidatif juga diasosiasikan dengan peningkatan apoptosis AEC (*alveolar epithelial cell*) pada kasus FPI. Ditemukan juga bahwa TGF- $\beta$ 1 berkontribusi terhadap produksi ROS yang sekaligus berkembangnya fibrosis paru.<sup>[9-11]</sup> Selain itu, terdapat *fibroblast growth factor* (FGF) dan *platelet-derived growth factor* (PDGF) yang meningkatkan efek *transforming growth factor*- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) pemicu fibrosis yang berfungsi dalam

mediasi persinyalan tirosin kinase dan memiliki peran besar dalam patogenesis FPI.<sup>[12]</sup>

Kerusakan paru karena etiologi apa pun dapat memicu ekspresi berlebih beberapa faktor pertumbuhan dan sitokin, termasuk *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), TGF- $\beta$ 1, *tumor necrosis factor- $\alpha$*  (TNF- $\alpha$ ), *fibroblast growth factor* (FGF), *platelet-derived growth factor* (PDGF), interleukin-1b (IL-1b), dan interleukin 6 (IL-6).<sup>[9,12]</sup> Pada pasien COVID-19, ditemukan bahwa sekumpulan faktor pertumbuhan dan sitokin ini meningkat secara drastis, seperti pada fibrosis paru umumnya.<sup>[13-15]</sup>

FPI juga menunjukkan pelepasan *matrix metalloproteinase* (MMP) tak terkendali. Selain itu, juga terjadi cedera sel epitel dan endotel yang serupa dengan fase inflamasi dari ARDS.<sup>[16]</sup> Fibroproliferasi yang tidak terkontrol di FPI menghasilkan efek yang sama, fibrosis ini dipicu progresnya oleh TGF- $\beta$ 1 bersama dengan *vascular endothelial growth factor* (VEGF), IL-6, TNF- $\alpha$ .<sup>[16,17]</sup> Profil sitokin pada FPI dan COVID-19 yang serupa mengindikasikan adanya kemiripan mekanisme fibrosis paru pada kedua penyakit ini.<sup>[9]</sup>

Faktor-faktor profibrotik dan proinflamasi di atas dihasilkan sebagian oleh AEC tipe II. Berbagai faktor tersebut dapat memicu hiperproliferasi sel AEC tipe II, merekrut fibroblas ke lokus fibrosis, menginduksi diferensiasi, serta mengaktivasi fibroblas menjadi miofibroblas. Miofibroblas tersebut akan menyebabkan akumulasi matriks ekstraseluler berlebih pada jaringan interstisial yang menyebabkan hilangnya fungsi alveolus.<sup>[9]</sup> Rangkaian kejadian ini menjelaskan faktor dan mekanisme terjadinya fibrosis paru idiopatik, terutama yang terkait dengan COVID-19.



**Gambar 1.** Immunopatogenesis fibrosis paru.<sup>[10]</sup>

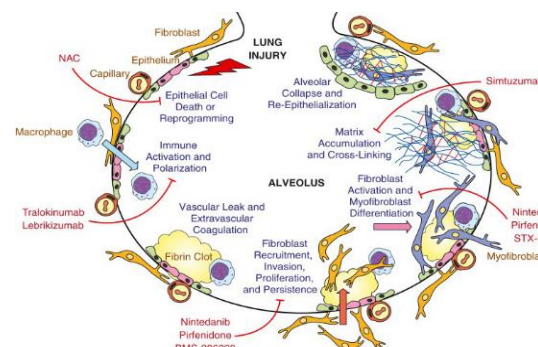
Data yang ada menunjukkan bahwa lebih dari sepertiga pasien COVID-19 sembuh memiliki abnormalitas paru yang berkaitan dengan fibrosis paru. Sebanyak 47% dari kelompok pasien mengalami penurunan *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide* (DL<sub>CO</sub>). Ditambah lagi, 25% dari pasien tersebut juga mengalami penurunan kapasitas paru total. Perburukkan ini secara signifikan berbanding lurus dengan tingkat keparahan pasien COVID-19.<sup>[18]</sup> Selain itu, fibrosis paru lanjut juga dapat menjadi penyebab mortalitas pada sebagian pasien dengan ARDS, sedangkan sebagian lain mengalami penurunan fungsi paru dan menunjukkan abnormalitas radiografi.<sup>[19,20]</sup> Abnormalitas radiografi berupa gambaran *reticulation* pada CT berkorelasi dengan kualitas hidup dan ukuran fungsi paru, yaitu *forced vital capacity* (FVC) dan DL<sub>CO</sub>.<sup>[21]</sup>

Pasien penderita fibrosis paru dan COVID-19 juga rentan mengalami efek jangka pendek dan panjang yang signifikan sehingga dapat menurunkan kualitas hidup mereka. Oleh karena itu, pengobatan COVID-19 sebaiknya meliputi terapi fibrosis paru untuk memberikan prognosis jangka panjang yang lebih baik.<sup>[9]</sup>

### Antifibrotik vs Plasebo

Pada 15 Oktober 2014, *Food and Drug Administration* (FDA) telah menyetujui penggunaan nintedanib (merek Ofev®) sebagai pengobatan antifibrotik

pada pasien FPI bersama dengan pirfenidone (merek Esbriet®). Kedua obat tersebut merupakan dua obat pertama yang disetujui FDA untuk pengobatan FPI.<sup>[22]</sup> Pada 2018, Badan Pengawas Obat dan Makanan menyetujui izin edar Ofev® dalam sediaan kapsul lunak 100 mg dan 150 mg serta Esbriet® dalam sediaan kapsul 267 mg sebagai pengobatan FPI di Indonesia.<sup>[23,24]</sup>



**Gambar 2.** Mekanisme kerja nintedanib dan pirfenidone pada FPI.<sup>[26]</sup>

### Nintedanib

Nintedanib adalah inhibitor tirosin kinase intraseluler, termasuk FGF-R 1—3 (*Fibroblast Growth Factor Receptor* 1—3), PDGF-R (*Platelet-derived Growth Factor Receptor*)  $\alpha$  dan  $\beta$ , dan VEGF-R 1—3 (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor* 1—3).<sup>[25,26]</sup> FGF dan PDGF menunjukkan aktivitas profibrotik, sedangkan VEGF meningkatkan permeabilitas vaskular paru dan memicu angiogenesis. Hal-hal tersebut berkontribusi terhadap patofisiologi FPI.<sup>[26]</sup> Nintedanib berkompetisi dengan reseptor ATP, sehingga mencegah pengikatan substrat dan terjadinya kaskade *downstream*.<sup>[25]</sup> Penghambatan tersebut dihipotesiskan dapat mengurangi derajat rekrutmen, proliferasi, dan aktivasi fibroblas, serta sintesis kolagen.<sup>[26]</sup>

Richeldi dkk.<sup>[27]</sup> melaksanakan dua *double-blind randomized controlled trial* nintedanib uji klinis fase III pada 2014 dengan judul INPULSIS-1 dan INPULSIS-2. Studi ini bertujuan untuk menentukan efikasi dan keamanan pemberian 150 mg nintedanib dua kali



sehari dibandingkan dengan plasebo pada pasien FPI. Kedua studi ini secara total melibatkan 1061 pasien dan dilakukan pengacakan, sehingga terdapat 513 pasien di INPULSIS-1 (309 perlakuan dan 204 plasebo) dan 548 pasien di INPULSIS-2 (329 perlakuan dan 219 plasebo). Pada kedua uji, karakteristik awal dari pasien kelompok perlakuan yang serupa dengan pasien kelompok plasebo. Baik pada INPULSIS-1 maupun INPULSIS-2, penurunan FVC tahunan pada kelompok nintedanib secara signifikan lebih rendah dari kelompok plasebo.

Dalam konteks waktu hingga eksaserbasi akut, INPULSIS-1 tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan di antara kelompok nintedanib dan kelompok plasebo serta perubahan nilai total dan domain *Saint George's respiratory questionnaire* (SGRQ) dari nilai awal. Sedangkan pada INPULSIS-2, terdapat peningkatan signifikan dalam waktu hingga eksaserbasi akut pertama serta peningkatan secara signifikan lebih kecil pada SGRQ total dan domain kelompok nintedanib dibandingkan kelompok plasebo. Tidak terdapat perubahan signifikan dalam kematian karena sebab apa pun, kematian akibat masalah pernapasan, maupun kematian yang terjadi dari pengacakan hingga 28 hari setelah pemberian dosis terakhir; proporsi pasien yang meninggal karena sebab apa pun selama 52 minggu tidak berbeda secara signifikan antar kelompok nintedanib dan plasebo.<sup>[27]</sup>

Kejadian merugikan yang paling sering terjadi pada kelompok nintedanib di kedua studi adalah diare, dengan mayoritas mengalami diare ringan atau sedang (93,7% di INPULSIS-1 dan 95,2% di INPULSIS-2).<sup>[27]</sup> Hal ini selaras dengan uji klinis nintedanib fase IIb yang menemukan bahwa diare, mual, dan muntah menjadi alasan utama subjek mengundurkan diri. Terdapat pula kejadian seperti infark miokard pada 5 pasien kelompok nintedanib dan 1 pasien kelompok plasebo masing-masing pada

INPULSIS-1 dan INPULSIS-2. Secara total, terjadi dua kejadian mematikan di kelompok nintedanib dan satu kejadian mematikan di kelompok plasebo.<sup>[27]</sup>

Studi INPULSIS-1 dan INPULSIS-2 ini menunjukkan bahwa nintedanib mampu mengurangi penurunan FVC pada pasien FPI yang berarti nintedanib dapat memperlambat laju penyakit. Nintedanib juga memiliki waktu hingga eksaserbasi pertama yang secara signifikan lebih lama di INPULSIS-2 tetapi tidak di INPULSIS-1. Walaupun terdapat efek samping seperti diare, mayoritas pasien tetap melanjutkan pengobatan. Nintedanib juga tidak berbeda secara signifikan dengan plasebo dalam konteks mortalitas pasien. Kejadian infark miokard yang lebih sering terjadi pada kelompok nintedanib perlu dijadikan perhatian.<sup>[27]</sup>

### Pirfenidone

Pirfenidone (5-metil-1-fenil-2-[1H]-piridon) adalah obat yang memiliki efek antifibrotik, antiinflamasi, dan antioksidan pada studi praklinis hewan dan sel.<sup>[26,28]</sup> Pada studi sel hewan, pirfenidone menurunkan produksi sitokin profibrotik, kemokin, dan faktor pertumbuhan seperti TGF- $\beta$ , *basic fibroblast growth factor*, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, *chemokine (C-X-C motif) ligand 12* (CXCL12), dan *C-C Motif Chemokine Ligand 2* (CCL2).<sup>[26]</sup> Penelitian *in vitro* pada fibroblas paru menunjukkan bahwa pirfenidone dapat mencegah sintesis kolagen akibat stimulasi TGF- $\beta$ 1 dengan menghambat *upregulation* RNA HSP47 dan Col1.<sup>[28]</sup> Selain itu, pada studi hewan, pirfenidone juga dapat menurunkan kadar penanda stres oksidatif, seperti peroksidasi lipid, produk akhir lipoksidasi lanjutan, aktivitas superoksida dismutase, dan aktivitas mieloperoksidase. Selain itu, pirfenidone juga menghambat berbagai aktivitas profibrotik pada fibroblas, termasuk proliferasi, diferensiasi ke miofibroblas, serta sintesis kolagen.<sup>[26]</sup> Pirfenidone telah menjalani satu uji klinis fase II (Azuma dkk.) dan empat uji klinis

fase III (Taniguchi dkk.; CAPACTIY 004; CAPACITY 006; ASCEND).<sup>[26,28]</sup>

Pada 2011, Noble dkk.<sup>[29]</sup> melaksanakan studi ganda (CAPACITY 004 dan 006) yang meneliti pemberian pirfenidone 2403 mg per hari dan 1197 mg per hari. Hasil studi 004 pada minggu ke-72 menunjukkan bahwa pemberian 2403 mg pirfenidone per hari mampu mengurangi penurunan FVC secara signifikan dibanding plasebo. Namun, studi 006 tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna antar kelompok perlakuan dan plasebo. Hampir semua pasien baik perlakuan maupun plasebo melaporkan setidaknya satu kejadian merugikan. Pusing, mual-muntah, anoreksia, dispepsia, ruam, dan fotosensitivitas lebih sering terjadi pada kelompok 2403 mg pirfenidone per hari dibanding plasebo. Kejadian-kejadian tersebut bersifat ringan hingga sedang. Secara keseluruhan, kejadian merugikan yang serius terjadi pada 33% pasien kelompok pirfenidone dan 31% kelompok plasebo. Walaupun tidak signifikan, mortalitas sebab apa pun dan mortalitas terkait FPI selama studi lebih baik pada kelompok pirfenidone.

Hasil analisis pada studi ASCEND oleh Talmadge dkk.<sup>[30]</sup> menunjukkan bahwa pirfenidone lebih efektif dibanding plasebo dalam mengurangi progres FPI dan masih aman untuk digunakan walaupun pada beberapa pasien perburukkan FPI masih terjadi serta terdapat efek samping seperti fotosensitivitas dan gangguan pada sistem pencernaan. Analisis kematian menunjukkan bahwa kematian lebih jarang terjadi pada kelompok pirfenidone walaupun tidak signifikan. Kejadian merugikan terkait pencernaan dan kulit lebih sering terjadi di kelompok pirfenidone, walau bersifat ringan hingga sedang, reversibel, serta tidak berkelanjutan. Sedangkan, perburukkan sistem pernapasan seperti batuk, dispnea, dan perburukkan FPI lebih sering terjadi di kelompok plasebo. Kejadian merugikan yang paling sering menjadi alasan

pengunduran diri adalah perburukkan FPI yang terjadi pada 3 pasien di kelompok pirfenidone dan 15 pasien di kelompok plasebo.

### Sel Punca Mesenkimal/Mesenchymal Stem Cells (MSCs)

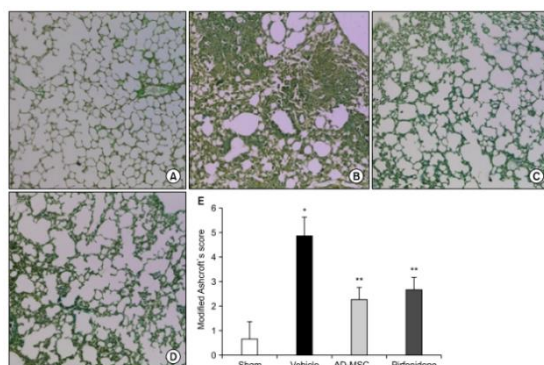
Sel Punca Mesenkimal (MSCs) merupakan kelompok *adult stem cell* yang bersifat multipoten. MSCs didapatkan dari beberapa jenis jaringan, seperti sumsum tulang, *stromal vascular fraction* (SVF) dari jaringan adiposa, plasenta, dan darah.<sup>[31,32]</sup> MSCs dipilih karena mudah diakses dan diisolasi dari jaringan tubuh; mampu berkembang dalam waktu singkat; dapat disimpan dan dimanfaatkan kembali; serta hasil pengujian klinis mengenai keamanan dan efektivitas menunjukkan hasil yang cukup baik. MSCs memiliki karakteristik ekspresi CD73, CD90, CD105, CD166, serta ekspresi HLA-DR (*Human Leukocyte Antigen – DR isotype*) yang sedikit (<0.2%). Oleh karena itu, MSCs memiliki keuntungan untuk dilakukan pemberian terapi secara alogenik (HLA *unmatch*).<sup>[33]</sup> Setiap jenis MSCs memiliki potensi yang berbeda sehingga penulis akan memaparkan berbagai hasil penelitian mengenai sel punca yang berasal dari berbagai jenis jaringan. Secara umum, studi eksperimental dan uji klinis menemukan adanya potensi imunomodulator, antiinflamasi, serta antifibrotik dalam MSCs terhadap FPI. Studi praklinis dilakukan terhadap tikus dengan menginjeksi bleomisin (BLM) yang mampu memperlihatkan perubahan molekuler pada paru pasien yang menderita FPI.<sup>[33]</sup>

### MSCs dari Jaringan Adiposa/*Adipose-derived Mesenchymal Stem Cell* (AD-MSCs)

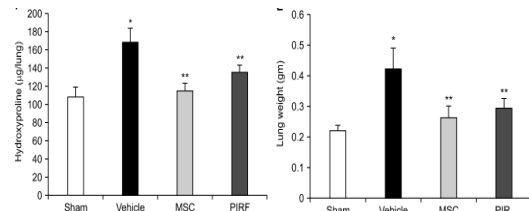
Penelitian terapi MSCs dari jaringan adiposa pada tikus dengan FPI yang diinduksi oleh BLM menunjukkan bahwa terapi tersebut mampu menghambat peningkatan TGF- $\beta$ . TGF- $\beta$  merupakan

molekul utama faktor pertumbuhan profibrotik yang terkait langsung dengan kejadian FPI. Selain itu, terapi AD-MSCs juga dikaitkan dengan inhibisi mRNA  $\alpha$ -integrin, MMP-2, mRNA IGFR (*Insulin Growth Factor Receptor*), dan jalur Akt/protein kinase B.  $\alpha$ -integrin merupakan sebuah molekul yang bersifat sebagai aktivator potensial dari MMP-2. Aktivitas MMP-2 bersifat profibrotik terhadap *positive feedback loop* pada FPI yang meningkatkan perubahan matriks ekstraseluler menjadi penumpukan kolagen. IGFR merupakan reseptor yang memediasi aktivasi jalur Akt untuk mengatur ekspresi MMP-2 yang berkorelasi terhadap tingkat keparahan FPI.<sup>[34]</sup> Penelitian Reddy dkk.<sup>[35]</sup> yang membandingkan terapi AD-MSCs dengan pirfenidone pada tikus penderita FPI yang diinduksi oleh BLM menunjukkan bahwa terapi AD-MSCs secara signifikan meningkatkan tingkat bertahan hidup lebih tinggi dibandingkan pirfenidone.

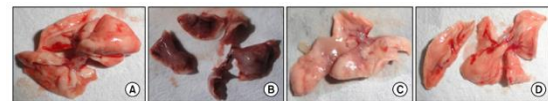
FPI dengan induksi BLM pada tikus ditandai dengan adanya penumpukan kolagen pada paru akibat pembentukan jaringan parut yang berlebih sehingga menyebabkan peningkatan massa serta hidroksiprolina (HYP) pada paru. Selain itu, terapi AD-MSCs juga secara signifikan lebih superior dalam mengurangi massa paru dan HYP dibandingkan pirfenidone. HYP yang merupakan turunan asam amino prolina adalah komponen utama penyusun kolagen yang ditemukan pada jaringan ikat fibrosis (**Gambar 3 dan 4**).<sup>[35]</sup>



**Gambar 3.** Gambaran Histopatologi Paru dengan Pewarnaan Masson's Trichrome pada Kelompok: Kontrol tanpa FPI (A), Kontrol FPI (B), Terapi AD-MSCs (C), dan Terapi Pirfenidone (D). Skor Ashcroft Berdasarkan Penampakan Histologis (E).<sup>[35]</sup>



**Gambar 4.** Penampakan Patologi Kasar pada Kelompok Tikus: Kontrol Tanpa FPI (A), Kontrol dengan FPI Berat (B), Terapi AD-MSCs Pada FPI (C), dan Terapi Pirfenidone pada FPI (D).<sup>[35]</sup>



**Gambar 5.** Pengukuran Massa Paru (gm) dan Hidroksiprolina (HYP) pada Kelompok Tikus: Kontrol Tanpa FPI (A), Kontrol dengan FPI Berat (B), Terapi AD-MSCs pada FPI (C), dan Terapi Pirfenidone pada FPI (D).<sup>[35]</sup>

Gambaran histopatologi paru tikus dengan FPI menunjukkan adanya fibrosis berat, kolaps alveoli, dan penebalan septum alveoli akibat jaringan parut berlebih (*Fig. 3B*). Terapi AD-MSCs dan pirfenidone menunjukkan adanya proteksi terhadap FP serta alveolus. Skor Ashcroft yang digunakan untuk mengukur tingkat kerusakan paru menunjukkan AD-MSCs secara signifikan lebih superior dalam memperbaiki dan mempertahankan struktur paru dibanding pirfenidone.<sup>[35]</sup>

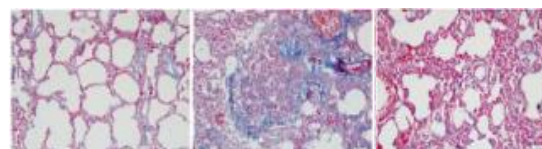
Uji klinis fase Ib terapi AD-MSCs yang dilakukan Tzouvelekis dkk.<sup>31</sup> pada 2013 terhadap 14 subjek menunjukkan hasil yang cukup baik. Injeksi endobronkus sebanyak 52 kali (tiga kali

setiap pasien) dalam penelitian berhasil dan tidak ditemukan efek samping yang signifikan selama studi berlangsung. Hanya ditemukan efek samping ringan, seperti: batuk, dispnea, penurunan saturasi oksigen (92—94%), dan peningkatan denyut jantung, tetapi dapat diatasi dengan pemberian suplai oksigen tanpa obat tambahan. Hingga 24 bulan *follow-up*, tidak terdapat pembentukan jaringan ektopik dalam CT *scan*. Hal ini menunjukkan potensi pemanfaatan AD-MSCs dalam mengatasi FPI. Mengenai efikasi, tidak ada perubahan signifikan pada *modified Medical Research Council dyspnea scale* (mMRC) dan *6 minute walking distance* (6MWD). Selain itu, terdapat perbaikan mutu hidup berupa penurunan skor SGRQ yang signifikan. Berdasarkan evaluasi yang dilakukan hingga 2018, *survival rate* yang didapatkan berupa 3 tahun (43%), 4 tahun (35%), dan 5 tahun (14%). Pasien mengalami penurunan signifikan fungsi dan kapasitas ekspirasi pada 2 tahun pasca terapi. Hasil perburukkan ini mirip dengan penelitian uji klinis fase 3 pirfenidone dan nintedanib (obat antifibrotik).<sup>[31,32,36]</sup>

Studi berkelanjutan yang dilakukan pada tahun 2013 hingga 2018 tersebut memiliki beberapa limitasi, yaitu: pengambilan data jangka pendek, *underpowered*, bersifat *non-randomized*, serta tidak menggunakan kontrol (plasebo) sehingga tidak dapat diambil kesimpulan definitif.<sup>[31,32,36]</sup>

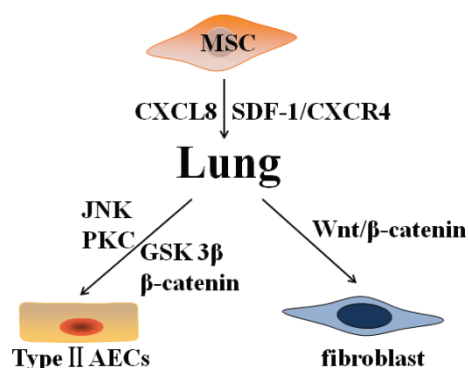
### MSCs dari Sumsum Tulang/*Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cell* (BM-MSCs)

Studi praklinis yang dilakukan pada tikus FPI dengan induksi BLM mampu menjelaskan peran dari terapi BM-MSCs. Terapi BM-MSCs menunjukkan hasil signifikan dalam *downregulation* sitokin proinflamasi serta mengurangi penumpukan kolagen pada tikus tersebut. Studi menunjukkan bahwa sel punca



**Gambar 6.** Gambaran Histopatologi Paru dengan Pewarnaan Masson's Trichrome pada Kelompok Tikus (dari kiri ke kanan): Kontrol Tanpa FPI (A), Kontrol FPI (B), Terapi BM-MSCs (C).<sup>[40]</sup>

tersebut mampu bermigrasi menuju ke jaringan paru yang terluka menggunakan kemokin SDF-1 (*Stromal cell-Derived Factor-1/CXCL12*). SDF-1 akan berikatan dengan reseptor *C-X-C Motif Chemokine Receptor 4* (CXCR4) yang berada pada permukaan sel. BM-MSCs kemudian akan berdiferensiasi menjadi AEC tipe 2 yang dimediasi jalur Wnt dan diaktivasi oleh  $\beta$ -catenin dan *glycogen synthase kinase-3 $\beta$*  (GSK-3 $\beta$ ). Studi lain menemukan bahwa jalur lainnya, yaitu jalur Wnt5a berkontribusi terhadap diferensiasi BM-MSCs menjadi AEC tipe 2 melalui protein kinase C (PKC) atau c-Jun N-terminal kinase (JNK) secara *in vitro*. Namun, terdapat penelitian kontradiktif yang menemukan bahwa aktivasi lain pada Wnt/ $\beta$ -catenin menginduksi diferensiasi BM-MSCs menjadi fibroblas dan memicu terjadinya fibrosis. Ketika jalur persinyalan tersebut diblokir, terjadi perbaikan dan peningkatan fungsi paru *in vivo*.<sup>[37–39]</sup>



**Gambar 7.** Mekanisme Migrasi BM-MSCs ke Paru-Paru Hingga Diferensiasi yang Diprediksikan.<sup>[38]</sup>



Studi terbaru juga menunjukkan bahwa MSCs menginduksi berbagai sitokin spesifik yang berperan dalam imunomodulasi dan anti-fibrotik yang diperkirakan bermanfaat terhadap SARS CoV-2. Berbagai parakrin yang disekresikan seperti HGF (*Hepatocyte Growth Factor*), EGF (*Endothelial Growth Factor*), Angiopoietin 1 Precursor (ANGPT1), dan Interleukin-10 (IL-10) mampu memperbaiki sel endotel dan mengurangi inflamasi. HGF memiliki efek terapeutik potensial melalui kemampuannya dalam mengganggu signaling TGF- $\beta$  terakut SMAD2, sehingga mencegah proses fibrosis terjadi. Efek ini diperkirakan sama dengan yang telah diimplementasikan pada studi *in vitro* terhadap fibrosis paru.<sup>[41,42]</sup>

### KESIMPULAN

Berdasarkan kajian terhadap literatur yang ada, obat antifibrotik telah berhasil melewati uji klinis hingga fase III, tetapi hasilnya kurang maksimal disertai efek samping yang signifikan. Di sisi lain, MSCs dari jaringan adiposa, sumsum tulang, dan plasenta pada FPI menunjukkan hasil yang cukup baik melalui uji klinis fase I/IIa sehingga aman untuk diteliti lebih lanjut. Studi praklinis terbaru juga menunjukkan hasil yang baik dalam melaksanakan kombinasi terapi BM-MSCs dan nintedanib terhadap FPI pada tikus. Jenis MSCs lainnya mampu menjadi pilihan alternatif dalam penelitian kombinasi obat tersebut.

Oleh karena itu, kombinasi terapi MSCs dan antifibrotik berpotensi sebagai pengobatan (tetapi tidak terbatas kepada) pasien FPPC yang diprediksi terus meningkat jumlahnya. Selain itu, penggunaan kombinasi kedua agen tersebut diharapkan tidak hanya bersifat kuratif, tetapi juga mampu mengurangi efek samping yang dapat muncul dari obat antifibrotik. Namun, masih dijumpai beberapa limitasi pada studi MSCs yang tersedia. Maka dari itu, diperlukan

penelitian klinis lebih lanjut mengenai terapi MSCs tunggal maupun kombinasi dengan sampel yang lebih besar dan metode yang lebih baik (*randomized controlled trial* dan *double blind*). Selain itu, intervensi sebaiknya diberikan sedini mungkin pasca diagnosis untuk mendapatkan prognosis yang terbaik.

### DAFTAR PUSTAKA

- [1] World Health Organization. WHO Coronavirus disease (COVID-19) dashboard [Internet]. 2020 [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://covid19.who.int/>
- [2] Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;
- [3] Burnham EL, Janssen WJ, Riches DWH, Moss M, Downey GP. The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: Mechanisms and clinical significance. *European Respiratory Journal*. 2014.
- [4] George PM, Patterson CM, Reed AK, Thillai M. Lung transplantation for idiopathic pulmonary fibrosis [Internet]. Vol. 7, *The Lancet Respiratory Medicine*. Lancet Publishing Group; 2019 [cited 2020 Sep 5]. p. 271–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30738856/>
- [5] Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;
- [6] Tzouveleakis A, Karampitsakos T, Kontou M, Granitsas A, Malliou I, Anagnostopoulos A, et al. Safety and efficacy of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis: A real-life

- observational study in Greece. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018;
- [7] Leng Z, Zhu R, Hou W, Feng Y, Yang Y, Han Q, et al. Transplantation of ACE2- Mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with covid-19 pneumonia. *Aging Dis.* 2020;
- [8] King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. In: *The Lancet* [Internet]. Lancet; 2011 [cited 2020 Sep 5]. p. 1949–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21719092/>
- [9] Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M, et al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2020 Sep 5];9(6):1917. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3356800/>
- [10] Otoupalova E, Smith S, Cheng G, Thannickal VJ. Oxidative Stress in Pulmonary Fibrosis. In: *Comprehensive Physiology* [Internet]. Wiley; 2020 [cited 2020 Sep 5]. p. 509–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cphy.c190017>
- [11] Gonzalez-Gonzalez FJ, Chandel NS, Jain M, Budinger GRS. Reactive oxygen species as signaling molecules in the development of lung fibrosis [Internet]. Vol. 190, *Translational Research*. Mosby Inc.; 2017 [cited 2020 Sep 5]. p. 61–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29080401/>
- [12] Grimminger F, Günther A, Vancheri C. The role of tyrosine kinases in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. *European Respiratory Journal.* 2015.
- [13] Nile SH, Nile A, Qiu J, Li L, Jia X, Kai G. COVID-19: Pathogenesis, cytokine storm and therapeutic potential of interferons. *Cytokine and Growth Factor Reviews.* 2020.
- [14] Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review [Internet]. Vol. 215, *Clinical Immunology*. Academic Press Inc.; 2020 [cited 2020 Sep 5]. p. 108427. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3356800/>
- [15] Xiong Y, Liu Y, Cao L, Wang D, Guo M, Jiang A, et al. Transcriptomic characteristics of bronchoalveolar lavage fluid and peripheral blood mononuclear cells in COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect.* 2020;
- [16] George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2020.
- [17] Hamada N, Kuwano K, Yamada M, Hagimoto N, Hiasa K, Egashira K, et al. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Gene Therapy Attenuates Lung Injury and Fibrosis in Mice. *J Immunol.* 2005;
- [18] Mo X, Jian W, Su Z, Chen M, Peng H, Peng P, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *European Respiratory Journal.* 2020.
- [19] Masclans JR, Roca O, Muñoz X, Pallisa E, Torres F, Rello J, et al. Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS. *Chest.* 2011;
- [20] Vasarmidi E, Tsitoura E, Spandidos DA, Tzanakis N, Antoniou KM. Pulmonary fibrosis in the aftermath of the COVID-19 era (Review). *Exp Ther Med.* 2020;
- [21] Burnham EL, Hyzy RC, Paine R, Coley C, Kelly AM, Quint LE, et al. Chest CT features are associated with poorer quality of life in acute lung injury survivors. *Crit Care Med.* 2013;
- [22] Fala L. Inhibitor Approved for the Treatment of Patients with Idiopathic

- Pulmonary Fibrosis. *Am Heal Drug Benefits*. 2015;(March):101–4.
- [23] Pusat Data dan Informasi Obat dan Makanan. Badan POM Menyetujui Izin Edar Nintedanib, Obat Fibrosis Paru [Internet]. 2018 [cited 2020 Aug 28]. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/14561/Badan-POM-Menyetujui-Izin-Edar-Nintedanib--Obat-Fibrosis-Paru.html>
- [24] Pusat Data dan Informasi Obat dan Makanan. Badan POM Menyetujui Izin Edar Pirfenidone, Obat Fibrosis Paru [Internet]. 2018 [cited 2020 Sep 4]. Available from: <https://www.pom.go.id/new/view/more/berita/14559/Badan-POM-Menyetujui-Izin-Edar-Pirfenidone--Obat-Fibrosis-Paru.html>
- [25] Mazzei ME, Richeldi L, Collard HR. Nintedanib in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2015 [cited 2020 Aug 25];9(3):121–9. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1753465815579365>
- [26] Ahluwalia N, Shea BS, Tager AM. New therapeutic targets in idiopathic pulmonary fibrosis. Aiming to rein in runaway wound-healing responses. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(8):867–78.
- [27] Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2071–82.
- [28] Margaritopoulos GA, Vasarmidi E, Antoniou KM. Pirfenidone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: An evidence-based review of its place in therapy. *Core Evid*. 2016;11:11–22.
- [29] Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet* [Internet]. 2011;377(9779):1760–9. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60405-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60405-4)
- [30] King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370(22):2083–92.
- [31] Tzouvelekis A, Paspaliaris V, Koliakos G, Ntoliou P, Bouros E, Oikonomou A, et al. A prospective, non-randomized, no placebo-controlled, phase Ib clinical trial to study the safety of the adipose derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Transl Med* [Internet]. 2013;11(1):1. Available from: *Journal of Translational Medicine*
- [32] Ntoliou P, Manoloudi E, Tzouvelekis A, Bouros E, Steiropoulos P, Anevlavis S, et al. Longitudinal outcomes of patients enrolled in a phase Ib clinical trial of the adipose-derived stromal cells-stromal vascular fraction in idiopathic pulmonary fibrosis. *Clin Respir J*. 2018;12(6):2084–9.
- [33] Golchin A, Seyedjafari E, Ardeshirylajimi A. Mesenchymal Stem Cell Therapy for COVID-19: Present or Future. *Stem Cell Rev Reports*. 2020;16(3):427–33.
- [34] Tashiro J, Elliot SJ, Gerth DJ, Xia X, Pereira-Simon S, Choi R, et al. Therapeutic Benefits of Young, But Not Old, Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells in a Chronic Mouse Model of Bleomycin-Induced Pulmonary Fibrosis HHS Public Access. *Transl Res*. 2015;166(6):554–67.
- [35] Reddy M, Fonseca L, Gowda S, Chougule B, Hari A, Totey S. Human adipose-derived mesenchymal stem cells attenuate early stage of bleomycin induced pulmonary

- fibrosis: Comparison with pirfenidone. *Int J Stem Cells*. 2016;9(2):192–206.
- [36] Tzouvelekis A, Koliakos G, Ntolios P, Baira I, Bouros E, Oikonomou A, et al. Stem cell therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: A protocol proposal. *J Transl Med*. 2011;9(1):1–9.
- [37] Liu A, Chen S, Cai S, Dong L, Liu L, Yang Y, et al. Wnt5a through noncanonical Wnt/JNK or Wnt/PKC signaling contributes to the differentiation of mesenchymal stem cells into type II alveolar epithelial cells in vitro. *PLoS One*. 2014;
- [38] Sun Z, Gong X, Zhu H, Wang C, Xu X, Cui D, et al. Inhibition of Wnt/ $\beta$ -Catenin Signaling Promotes Engraftment of Mesenchymal Stem Cells to Repair Lung Injury. *J Cell Physiol*. 2014;
- [39] Li X, Yue S, Luo Z. Mesenchymal stem cells in idiopathic pulmonary fibrosis. *Oncotarget*. 2017;8(60):102600–16.
- [40] Li X, An G, Wang Y, Liang D, Zhu Z, Tian L. Targeted migration of bone marrow mesenchymal stem cells inhibits silica-induced pulmonary fibrosis in rats. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9(1):1–13.
- [41] Vishnupriya M, Naveenkumar M, Manjima K, Sooryasree NV, Saranya T, Ramya S, Harysh Winster S, Paulpandi M, Balachandar V, Arul N. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells - How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Mar;25(6):2748-2751.
- [42] Wang, W., Lei, W., Jiang, L. et al. Therapeutic mechanisms of mesenchymal stem cells in acute respiratory distress syndrome reveal potentials for Covid-19 treatment. *J Transl Med* 19, 198 (2021).